FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 20 juillet 1905, à 1 heure

Par M. SCHÜTZENBERGER

Né à Strasbourg, le 31 janvier 1870
Ancien externe des hôpitaux
Médaille de bronze de l'Assistance Publique.

LA GLYCOGENÈSE DANS LES TUMEURS

IMPORTANCE DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

Président : M. RAYMOND, *professeur.*
Juges : MM. GILBERT, *professeur*
LAUNOIS, BRANCA, } *agrégés.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1905

51

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905 — **THÈSE** — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 20 juillet 1905, à 1 heure

Par M. SCHÜTZENBERGER

Né à Strasbourg, le 31 janvier 1870
Ancien externe des hôpitaux
Médaille de bronze de l'Assistance Publique.

LA GLYCOGENÈSE DANS LES TUMEURS

IMPORTANCE DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

Président : M. RAYMOND, *professeur.*
Juges : MM. GILBERT, *professeur*
LAUNOIS, BRANCA, } *agrégés.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1905

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen ..... M. DEBOVE.

Professeurs ..... MM.

Anatomie	POIRIER.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	LANDOUZY. HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER. RECLUS
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON

Agrégés en exercice

MM.	MM	MM.	MM.
AUVRAY.	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRÉ.	LEGRY.	PROUST.
BRANCA.	DUVAL.	LEGUEU.	RÉNON.
BRINDEAU.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BEZANÇON.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL. *Chef des travaux anatomiques*
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MAILLARD.	TEISSIER.
CARNOT.	GUIART.	MARION.	THIROLOIX.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CUNÉO.	LABBÉ.	MÉRY.	WALLICH.
DEMELIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	

Secrétaire de la Faculté : M. GRISEZ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

PRÉFACE

Au début de ce travail et arrivé au terme de nos études médicales, nous venons remplir ici un devoir bien agréable en remerciant nos maîtres des soins et des encouragements qu'ils nous ont prodigués.

MM. les professeurs Germain Sée et Dujardin-Baumetz avaient guidé nos premiers pas dans la carrière médicale ; il nous est profondément pénible de ne pouvoir évoquer que leur mémoire, nous le faisons avec un sentiment de grande reconnaissance et de profond respect.

M. le professeur Berger, pendant l'année d'externat passée dans son service, nous a fait apprécier la sûreté de son jugement et les qualités de son enseignement méthodique.

Nous avons su estimer l'enseignement si éclairé de M. le professeur Gilbert dans son magnifique service. L'année que nous y avons passée fut une des plus agréables et des plus profitables de notre externat.

MM. les professeurs Pozzi et Chauffard, nous ont toujours prodigué leurs bons conseils, qu'ils reçoivent ici le

témoignage de notre reconnaissance. L'année passée dans le service de M. le Dr Doléris, nous a été d'une grande utilité et nous tenons à le remercier pour avoir su développer nos connaissances obstétricales.

M. le professeur Besançon, MM. les docteurs Lesné et Briaut, nous ont toujours témoigné beaucoup d'affection, nous leur adressons nos sentiments de vive reconnaissance.

C'est en puisant très largement dans les documents accumulés par M. le Dr Brault sur une question qu'il a faite sienne, que nous espérons avoir mené à bien la mise au point de cette étude si intéressante de la glycogenèse dans les tumeurs. Nous le remercions ainsi que notre ami le Dr Riche, qui a bien voulu mettre à notre disposition la revue générale qu'il en a faite, et nous aider dans ce travail.

M. le professeur Raymond voudra bien agréer l'hommage de notre profonde gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

L'imprégnation des cellules des tumeurs par le glycogène est la manifestation d'actes biologiques importants et longtemps méconnus.

Si la glycogenèse constitue une des fonctions les plus constantes des cellules en voie de multiplication et d'hypernutrition, nous verrons que les tumeurs, loin de se soustraire à cette règle présentent au contraire une production de glycogène hors de proportion avec ce que l'on constate à l'état normal, même si l'on considère les tissus fœtaux en voie de développement.

Les premières constatations de la présence du glycogène dans les tumeurs ont été faites par Chambard dans un sarcome primitif de l'extrémité supérieure du tibia.

Schiele (1) s'est borné à signaler l'existence de la même substance dans quelques épithéliomas cutanés et dans un cancer du testicule dont l'observation lui avait été fournie par Langhans.

Vers la même époque, Cornil et Ranvier (2) mentionnent une notable quantité de glycogène dans les cellules de certains enchondromes à marche rapide.

(1) Schiele, Dissert. Bern, 1880.
(2) Cornil et Ranvier, *Hist. Path.*, 2e édit., 1881.

Langhans (1) le retrouve dans quelques néoformations épithéliomes, sarcomes. Mais, pour ce dernier, il est impossible d'expliquer pourquoi le glycogène tantôt manque, tantôt est abondant. Il ajoute même que les tumeurs les plus fréquentes comme celles de la mamelle, de la peau, des ganglions, de la parotide, en sont à peu près dépourvues. Quant aux constatations positives, elles n'autorisaient pas l'auteur à tirer des conclusions générales sur les conditions dans lesquelles on le rencontre.

Lukjanow (2) cite également un fait de glycogenèse dans un papillome d'Hoppe-Seyler et dans un adéno-sarcome de Paschutin. Mais ces derniers auteurs ont si mal interprété la présence du glycogène dans les tumeurs qu'ils en ont fait un signe de désintégration cellulaire.

M. Brault (3), en reprenant les principaux arguments développés dans un mémoire où il insistait sur les analogies qui existent entre les néoplasmes et les tissus en voie de formation, entreprit de vérifier si les tumeurs d'allure envahissante ne contiennent pas comme les feuillets blastodermiques et la plupart des tissus de l'embryon une certaine quantité de glycogène.

Les tumeurs sont en effet assimilables à des tissus irréguliers, il est vrai, mais dont les différents types morbides sont histologiquement définis et doivent présenter les mêmes actes biologiques que les tissus considérés pendant

(1) Langhans, Ueber Glykogen in pathologischen Neubildungen und der menschlichen Eihäuten. *Virchow's Arch.*, 1890.

(2) Lukjanow, *Eléments de pathologie cellulaire générale.* Traduction française, 1895.

(3) Brault, De l'origine non bactérienne du carcinome. *Arch. gén. de méd.*, 1885.

les premières périodes de la vie embryonnaire. Or ceux-ci sont le siège d'une glycogenèse abondante.

Depuis cette époque, dans une série de mémoires successifs, le même auteur (1) est venu compléter les premières données par une étude approfondie des variations de la glycogenèse dans la série des néoplasmes classés, et tous les organes se trouvent actuellement représentés avec leurs tumeurs les plus communes comme les plus rares.

Claude Bernard et Rouget (2) avaient d'ailleurs mis en évidence certains faits très probants sur la glycogenèse embryonnaire.

Rouget (3) avait pressenti ce phénomène général de glycogenèse. Il avait même donné à cette substance le nom de zoamyline.

Rouget, Pavy, puis Woroschiloff (4) soutinrent que la glycogenèse est une fonction cellulaire très générale.

Mais ce sont les travaux de Brault qui ont mis en évi-

(1) Brault, Sur la présence et le mode de répartition du glycogène dans les tumeurs. *Acad. des Sciences*, novembre 1894 ; *Société anat.*, novembre 1894. — La glycogenèse dans les tumeurs. *Arch. gén. des Sciences méd.*, t. I, mai, juillet, septembre 1896. — La glycogenèse dans les tissus pathologiques. Essai sur le déterminisme de la glycogène cellulaire. *Congrès de Moscou*, avril 1897. — La glycogenèse dans l'évolution des tissus normaux et pathologiques. *Presse méd.*, janvier 1898. — La production du glycogène dans les tissus qui avoisinent les tumeurs, *Arch. gén. de méd.*, janvier 1892, 2e série. — *Le pronostic des tumeurs*, (Monographies cliniques de l'œuvre médico-chirurgicale), 1899

(2) Claude Bernard, De la matière glycogène considérée comme condition du développement. *Journ. de Phys.*, 1889, t. II.

(3) Rouget, Des subst. amyloïdes. *Journ. de Phys.*, 1859.

(4) Woroschiloff, Sur la proportion de glycogène dans les divers organes. *Ges. d. Naturf. in Kasan*, 1878.

dence le fait que dans les tumeurs les phénomènes d'assimilation sont nettement exagérés, et que la suractivité nutritive des cellules se traduit alors par l'accumulation des réserves alimentaires dont la plus importante est assurément le glycogène.

L'apparition de cette substance dans les tumeurs prend ainsi un rôle de première importance. La glycogenèse est, comme nous allons le montrer, exactement proportionnelle à l'intensité du développement des tumeurs et l'on peut en se basant sur les variations qu'elle présente tirer des conclusions fermes touchant le diagnostic et le pronostic.

CHAPITRE II

Méthode de recherche.

La méthode employée pour mettre le glycogène en évidence n'exige qu'un petit nombre de manipulations, et cependant les relations histologiques font encore à l'heure actuelle rarement mention de cette substance dans les tumeurs. Cela tient en partie à son extrême fragilité. Le glycogène ne persiste en effet que dans les cellules en pleine activité . Il se détruit peu à peu dans les fragments séparés de leurs vaisseaux nutritifs ou privés de circulation. Il abandonne les cellules dans les infections générales et disparaît enfin dans un délai variable après la mort ; il est donc essentiellement instable.

§ 1. — Relèvement et fixation.

On a tout intérêt, le glycogène étant peu stable, à pratiquer les recherches sur des tissus frais en excellent état de conservation. Les tumeurs récemment enlevées sont à ce point de vue préférables aux pièces d'autopsies recueillies dans de mauvaises conditions d'examen, bien que la plupart des tumeurs à développement rapide, recueillies après la mort renferment une assez forte proportion de glycogène. Il faut tenir compte, en effet, de l'influence de la rapidité de la putréfaction qui peut faire disparaître la plus grande partie du glycogène incorporé.

En hiver, ou sur des cadavres formolés, les organes souffrent peu de la décomposition cadavérique, aussi retrouve-t-on le glycogène dans les variétés de néoplasmes où la glycogenèse se manifeste habituellement. L'intégrité des organes pendant la saison froide a permis d'étudier avec soin les tumeurs à altération rapide comme celles de l'estomac. On peut même être certain qu'en présence de tumeurs d'autopsie contenant une quantité moyenne de glycogène on se trouve toujours au-dessous de l'estimation réelle, et que le coefficient glycogénique aurait été sensiblement plus élevé si la recherche en avait été immédiatement faite après la mort.

Parmi les tumeurs qui proviennent d'opérations il faut tenir compte des parties ulcérées et putrilagineuses, comme dans certains épithéliomas de la face, de la langue, de l'anus, du col utérin. Toutes ces tumeurs en voie de destruction ouvertes largement, soit à l'air libre soit à la surface d'une cavité naturelle, peuvent donner des résultats variables et il faut multiplier les examens.

Une fois les conditions favorables requises à ce premier point de vue, il faut en outre choisir les fragments dans les points où la tumeur est en voie d'extension. Il est facile de reconnaître les parties anciennes et les zones récemment développées. Les premières sont soit blanc jaunâtre ou franchement jaunes, c'est-à-dire en voie de désintégration, soit demi-fluides et en voie de ramollissement. Cet aspect ne se présente souvent qu'au centre des noyaux cancéreux ou sarcomateux, surtout quand ils ont atteint un certain volume. Mais à la périphérie, la tumeur reprend de la fermeté et se montre soit d'un blanc très

net, soit d'un blanc bleuté ou légèrement grisâtre et transparente. A ce point, elle paraît comme imbibée d'une sérosité très limpide, elle date alors de peu de temps et est une production riche en glycogène.

Pour éviter les mécomptes, on doit recommander de prélever sur les tumeurs de grandes dimensions, ou sur les organes qui sont infiltrés de nombreux noyaux, des fragments étendus et dans des régions assez distantes l'une de l'autre pour en faire l'étude comparative.

D'après les expériences de Claude Bernard, on sait que, si le glycogène se détruit spontanément ou en présence de l'eau, il est coagulé par l'alcool. Le procédé dont on se sert pour fixer le glycogène basé sur ce principe, diffère peu de celui indiqué par Erlich (1) et que Straus (2) recommande dans ses « Recherches sur les lésions histologiques du rein diabétique ». Il est peut-être préférable, comme le dit Erlich, de durcir systématiquement tous les organes dans l'alcool absolu, de recevoir les coupes et de les conserver dans le même alcool avant de les monter, mais cela n'est pas indispensable. N'ayant pas toujours d'alcool absolu à sa disposition, on peut cependant employer l'alcool fort des laboratoires (92°-95°). Les différences qui existent entre ces deux modes de préparation sont inappréciables.

Après 24 heures de séjour dans l'alcool la fixation est suffisante. En général, on peut dire que toute pièce con-

(1) Erlich, Ueber das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und in normalen Organismus. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1883. Bd VI.

(2) Straus, *Arch. Phys.*, 1885.

servée dans l'alcool non dénaturé conserve indéfiniment le glycogène et qu'il peut être ultérieurement décelé par les procédés habituels. Le procédé de fixation à l'alcool est donc le plus expéditif, le plus pratique ; il permet au bout de deux jours d'examiner de nombreux points d'une tumeur.

Si la méthode de fixation par l'alcool doit être considérée comme la méthode de choix il en est plusieurs autres qui peuvent être utilisées. Les fragments de tumeurs fixés par le liquide de Müller et durcis ensuite par l'alcool, contiennent souvent du glycogène en assez grande quantité pour être décelé par la gomme iodée. Mais c'est en somme un procédé infidèle. Le formol, en solution aqueuse à 5 et 6 0/0 et même en solution faible à 1 à 2 0/0 peut être employé. On laisse le fragment pendant 24 à 48 heures dans le formol selon son volume, mais il faut ensuite le soumettre à l'alcool absolu pendant la même durée de temps en solutions assez concentrées. Le sublimé agit comme le formol.

Quel que soit le procédé employé, le principal est d'obtenir la fixation très rapide des régions que l'on aura choisies. Il faut donc de toute nécessité couper des fragments de faible épaisseur, 2 à 5 millimètres environ. Ils peuvent être larges de 2 à 3 centimètres en longueur sur 1 centimètre en largeur, mais l'essentiel est qu'ils soient minces de façon à être rapidement pénétrés par les réactifs. Il peut être très avantageux en effet d'étudier, la répartition du glycogène avec de grandes coupes et de constater les modifications que subissent les parties saines qui confinent à la tumeur.

Il est prudent aussi de laisser les fragments en suspension à la partie moyenne ou supérieure du liquide fixateur, on obtient ainsi un durcissement plus régulier et plus rapide.

L'examen rapide peut être pratiqué extemporanément sur des débris provenant d'un raclage chirurgical ou sur de petites coupes faites à main levée d'une tumeur récemment enlevée par le chirurgien et recueillies dans l'alcool. Des coupes même irrégulières donnent des renseignements car on peut juger à première vue de la répartition générale et de la quantité proportionnelle du glycogène contenu dans les cellules.

Mais si l'on désire étudier certains détails de répartition intracellulaire de glycogène, il faut avoir recours à des procédés de fixation un peu différents, car par les méthodes ordinaires, sur les coupes durcies par l'alcool et montées dans la gomme iodée, le contour des cellules est à peine visible, toutes les parties de la préparation sont noyées dans une couleur jaune uniforme, seul le glycogène apparaît nettement avec sa couleur acajou.

On peut, pour une étude histologique fine employer le procédé suivant, recommandé par M. Brault. On prélève sur des pièces fixées par l'alcool ou la liqueur de Muller de très petits fragments que l'on fait passer pendant 24 heures dans l'acide osmique à 1 ou 2 0/0. Ce complément de fixation permet de rendre plus nets les contours des cellules et des noyaux, de dessiner franchement les fibres conjonctives, les vaisseaux et les nerfs qui sillonnent les préparations. Le résultat est meilleur encore après la fixation au formol. L'acide osmique fixe avec une grande

délicatesse tous les éléments auxquels le formol a déjà donné une certaine consistance, sans les altérer d'ailleurs.

On peut voir par ce procédé, sur des coupes assez fines, dans les cellules, la situation exacte des granulations protoplasmiques, de la graisse et du glycogène.

Le glycogène n'étant pas dissous par l'éther on peut inclure les pièces ou les monter dans le collodion si la consistance trop faible ne permet pas de les couper directement.

Il est même généralement utile de réunir dans une masse de collodion les filaments ou les membranes fragiles et les franges villeuses retirées d'un curettage; on pratique ensuite les coupes qui sont soumises à la gomme iodée.

Les coupes, une fois pratiquées, sont mises directement dans un cristallisoir rempli d'alcool fort absolu ou à 95°. Il est essentiel en effet d'éviter le contact des coupes avec des liquides capables de dissoudre ou d'altérer le glycogène.

On les recueille ensuite sur les lames porte-objet où elles deviennent adhérentes par une demi-dessiccation qui les débarrasse par évaporation de leur excès d'alcool.

Avant de soumettre ces préparations à l'action de la gomme iodée, il ne faut pas attendre que la dessiccation de la coupe soit complète, elle doit avoir conservé une certaine humidité.

§ 2. — **Coloration**.

La solution de gomme dont on fait usage, est exactement la même que celle dont se servait Erlich. On prépare

une solution iodo-iodurée faible dans une grande quantité d'eau, et l'on ajoute une quantité suffisante de gomme pour donner au liquide une consistance sirupeuse.

La formule suivante a donné à M. Brault les meilleurs résultats :

On fait dissoudre dans 30 à 40 grammes d'eau 10 grammes d'iodure de potassium et 1 gramme d'iode. On verse ensuite peu à peu 200 grammes d'une solution de gomme sirupeuse avec beaucoup de lenteur, en remuant continuellement le mélange avec un agitateur de verre.

Cette solution se rapproche en somme sensiblement du liquide de Gram par sa teneur en iode.

L'adjonction de la gomme est rendue nécessaire par cette observation que le glycogène ne subit en sa présence aucune modification, tandis que dans une solution aqueuse iodo-iodurée il finit par disparaître.

Si l'on veut obtenir une préparation persistante, il suffira d'étendre sur la coupe une légère couche de gomme iodée fraîche et de recouvrir d'une lamelle. Elle sera lutée ou non. La gomme, en perdant son eau, reste transparente et dès le lendemain la préparation peut être examinée à travers sa couche vernissée sans être recouverte.

L'iodure de potassium en excès à la dose de 10 à 15 grammes pour 250 grammes de gomme a pour but d'empêcher la dessiccation d'être trop rapide ; dans ce cas, la gomme se fendille rapidement et la préparation se désagrège. On peut arriver au même résultat en ajoutant d'abord à la solution iodo-iodurée 1 à2 0/0 de glycérine qu'on s'efforcera de répartir d'une façon uniforme.

Grâce à cette légère modification la solution dont les

préparations sont recouvertes se dessèche moins vite, la coupe reste par suite assez longtemps en contact avec l'iode qui la pénètre plus intimement. Il faut cependant éviter d'ajouter une trop forte proportion de glycérine, car le glycogène finirait par se dissoudre presque entièrement.

§ 3. — Aspect des coupes.

Sur les coupes examinées directement sur une lame après avoir été convenablement fixées, mais sans avoir été soumises à l'action d'aucun réactif, on voit des corps réfringents absolument incolores occupant la plus grande partie du protoplasma des cellules. Ce sont des blocs de glycogène ; ils présentent un éclat et une réfringence moindre que les granulations graisseuses, ils se dissocient rapidement dans l'eau et dans les réactifs en solution aqueuse ainsi que dans la glycérine.

Si l'on n'a pas pris les précautions indiquées, les coupes de tumeur contenant une très forte proportion de glycogène peuvent être transparentes ; le protoplasma est à peine teinté.

Ce sont ces blocs qui prennent par l'iode la coloration rouge brun.

Lorsque la gomme iodée a pénétré la préparation, on reconnaît immédiatement le glycogène à sa coloration brun acajou se détachant sur un fond jaune uniforme. Toutes les parties étant facilement reconnaissables, on localise la substance amylacée dans les cellules qui en contiennent.

Elle se présente presque constamment à l'état de gout-

telettes de dimensions variables comme celles de la graisse, quelquefois à l'état de flaques présentant une forme semi-lunaire ou en croissant, ou de petites plaquettes à contours irréguliers. Le glycogène est manifestement intracellulaire. Les quelques gouttelettes aperçues en dehors des cellules ont été transportées par les diverses manipulations, le protoplasma seul paraît en contenir ; M. Brault n'en a pas constaté d'une façon certaine dans le noyau. D'ailleurs, lorsque le glycogène infiltre presque complètement la cellule, il est impossible de distinguer le moindre détail dans le protoplasma, tellement la coloration est intense.

En somme, pour avoir une juste idée de la répartition du glycogène dans une tumeur il est indispensable de tenter la réaction par l'iode. Les protoplasmas les plus transparents et les cellules en apparence les plus banales peuvent emmaganiser des réserves considérables de glycogène.

Il y aurait un intérêt de premier ordre à pratiquer le dosage du glycogène.

CHAPITRE III

La glycogenèse dans les différentes tumeurs.

Toutes les tumeurs sans exception peuvent contenir du glycogène, aussi bien celles d'origine connective que les tumeurs épithéliales.

§ 1. — Tumeurs épithéliales d'origine ectodermique.

Les épithéliomas d'origine cutanée appelés cancroïdes, ainsi que ceux qui prennent naissance au niveau des glandes de la peau (sébacées ou sudoripares), des dermo-muqueuses (langue, muqueuse buccale, œsophage, marge de l'anus, col utérin dans sa partie vaginale, larynx, pénis, urèthre, etc.) renferment une très notable proportion de glycogène. Ils répondent aux types des épithéliomas stratifiés. Les plus favorables pour l'examen sont les tumeurs qui se développent à la surface du tégument, à l'entrée des orifices naturels où la peau se continue avec les muqueuses.

Au microscope, le glycogène est contenu dans les cellules épithéliales, à l'état de gouttelettes ou plutôt de masses dont les formes sont assez irrégulières. Dans les cellules du corps muqueux de Malpighi, elles affectent la disposition en croissant, en triangles à bord curvilignes et occupent en général un seul côté de la cellule. Elles ne sont jamais

complètement sphériques comme les gouttelettes de graisse, et rappellent plutôt dans leur irrégularité les petits calculs biliaires microscopiques disséminés dans le foie au cours des ictères prolongés. Ces petits blocs de matière glycogène sont d'épaisseur inégale et de dimension très variable ; on peut n'en trouver qu'un seul dans une cellule, cependant il peut en exister plusieurs. Souvent confinée à une des extrémités, la petite masse peut être d'une dimension assez volumineuse pour recouvrir complètement le noyau. Celui-ci, dans la plupart des cas, est incomplètement entouré par les gouttes glycogéniques, on le reconnaît à son contour assez net et son aspect blanchâtre.

La distribution du glycogène dans les globes épidermiques n'offre aucun rapport avec celle de l'éléidine, cette dernière occupant toujours comme dans la peau les cellules dont la kératinisation est terminée ou sur le point de l'être. Le glycogène est au contraire aussi abondant à la périphérie des blocs épithéliaux qu'à leur centre ; la raison en est dans l'accroissement des travées épithéliales à la périphérie. L'extension de la tumeur n'est d'ailleurs pas régulièrement excentrique. Le développement maximum se fait tantôt dans une direction tantôt dans une autre, ce qui explique l'inégalité de la répartition des masses glycogéniques. Tous les blocs ne contiennent pas une même proportion de glycogène, il en est un assez grand nombre qui en contiennent peu, d'autres qui n'en contiennent pas. La plupart de ces derniers siègent dans les parties superficielles et les régions les plus anciennes de la tumeur. Ces parties sont celles où le développement est moins actif, où les épithéliums sont au repos. La distribution du glycogène

dans les cellules est absolument la même, que la tumeur renferme en abondance des globes épidermiques ou qu'elle soit formée par des masses épithéliales anastomosées sans globes à leur intérieur.

Quand les gouttes ont une épaisseur trop grande elles masquent les parties situées au-dessous d'elles, souvent alors le noyau n'est plus visible : dans les cellules épithéliales réunies par de nombreux filaments d'union on voit quelquefois la substance glycogénique occuper les filaments en passant d'une cellule à l'autre. Cet aspect subsiste jusqu'au centre même des travées épithéliales où les cellules commencent à s'imbriquer tant que l'évolution épidermique et cornée des globes n'est pas entièrement effectuée.

En somme, on constate que la glycogenèse prédomine à la périphérie des épithéliomas pavimenteux, dans les points que leur anatomie descriptive grossière permet de considérer comme des zones d'accroissement et d'envahissement et comme dans les variétés à globes épidermiques nombreux chaque globe constitue pour ainsi dire une tumeur indépendante, c'est aussi dans les couches périphériques de ces systèmes cellulaires que l'on trouve la plus grande quantité de substance nutritive.

Les épithéliomas n'ont pas toujours un mode d'envahissement régulier : pendant qu'une tumeur se propage dans un sens elle peut subir dans l'autre un moment d'arrêt et tandis que les nodules récents, les travées épithéliales nouvellement formées contiennent une grande quantité de glycogène, les nodules anciens, les parties de la tumeur à l'état de repos, les globes qui ont cessé de proliférer ou de

s'accroître en sont à peu près totalement dépourvus. Il existe en effet des épithéliomas où les globes épidermiques sont très volumineux, très rapprochés, sans stroma pour ainsi dire ; leur partie centrale contient une quantité énorme de lamelles épidermiques, leur périphérie n'est représentée que par deux ou trois couches cellulaires. L'évolution de pareils systèmes est à peu près terminée, ils ne présentent plus de suractivité nutritive, la glycogenèse ne s'y manifeste plus. Là le cancroïde se développe lentement, d'une façon torpide, et il y a loin de l'énorme proportion de substance nutritive des tumeurs végétantes aussi bien en saillie qu'en profondeur devant lesquelles les tissus s'effondrent et disparaissent.

Les épithéliomas cornés dont la transformation se fait dans de petits globes dont l'accroissement ne varie pas pendant plusieurs années, ne contiennent presque pas de glycogène. Certains épithéliomas d'origine sébacée à marche intermittente, contiennent seulement dans les parties récentes une certaine proportion de glycogène.

Il ne paraît pas exister de variations dans la quantité de glycogène que présente ces tumeurs suivant les régions ; et le lieu d'origine ne paraît avoir aucune influence.

§ 2. — Epithéliomas cylindriques.

Dans les épithéliomas cylindriques, quelle que soit la forme, on trouve le glycogène d'une façon constante dans toutes les parties de la tumeur où la prolifération est accentuée. La réaction glycogénique met en évidence l'activité nutritive des épithéliomas en voie d'accroissement, en

opposition avec l'inertie apparente des tissus conjonctifs envahis par eux.

La glycogenèse est toujours facile a démontrer sur les épithéliomas cylindriques provenant d'une intervention opératoire et développés, sur l'estomac ou les différentes portions de l'intestin ; les masses épithéliales non encore différenciées qui envahissent la couche conjonctivo-vasculaire contiennent une notable proportion de glycogène. Le glycogène se rencontre assez fréquemment aussi sur les pièces d'autopsie lorsque les phénomènes de putréfaction n'ont pas eu le temps de se manifester.

La répartition du glycogène dans les épithéliomas du tube digestif doit être recherchée avec la plus grande attention et sur des points assez distants l'un de l'autre, car il est rare que sur ces tumeurs le glycogène soit très abondant et uniformément réparti. Cela tient à l'évolution relativement lente de ces néoplasmes, dont un grand nombre présente la consistance squirrheuse. En outre, les couches superficielles de la tumeur sont constamment souillées par les produits de fermentation.

Le cancer colloïde de l'estomac diffère un peu des formes précédentes par sa faible teneur en glycogène. Dans ces tumeurs il se trouve réparti seulement en un très petit nombre de points dans des cellules généralement ovoïdes situées à la périphérie, dans les points de récente formation ; au niveau des parties muqueuses, la tumeur ayant achevé son développement complet vit alors d'une vie peu active.

La réaction glycogénique ne manque pas dans les cancers du corps de l'utérus, surtout ceux examinés après opération. Dans certaines de ces tumeurs, la quantité de

glycogène contenue dans les cellules cylindriques est considérable. Le revêtement épithélial des cavités se trouve coloré en rouge brun, tandis que le tissu normal de la paroi utérine, qui n'a pas subi de modification appréciable, conserve une teinte jaune clair uniforme. La tumeur dans sa disposition générale se trouve ainsi dessinée par l'iode. Lorsque les cellules cylindriques qui tapissent les cavités sont étagées sur plusieurs couches, la bordure teintée par l'iode s'accentue davantage et fait sur le fond de la préparation un relief très marqué.

Vers les parties périphériques le contour des cavités épithéliales est d'une netteté parfaite. L'exaltation des actes nutritifs de la cellule se trouve exactement traduite par la proportion du glycogène inclus.

Lorsque les couches superficielles sont plus ou moins macérées, aucune différenciation ne se produit et il faut chercher dans les parties les plus reculées des tubes épithéliaux ; on peut avoir des images analogues lorsqu'on examine des produits de curettage. Les figures obtenues sont cependant assez différentes car les rapports naturels sont détruits.

Les épithéliomas à cellules cylindriques de la vésicule biliaire, des canaux hépatiques, des voies d'excrétion du pancréas, présentent les mêmes particularités au point de vue de la glycogenèse.

§ 3. — Tumeurs des glandes.

La répartition du glycogène au niveau des tumeurs développées dans l'intimité des glandes et des organes les

plus compliqués, ne subit aucune variation importante. Que le néoplasme prenne la disposition carcinomateuse ou la forme squirrheuse, toujours on retrouve la richesse glycogénique des éléments proportionnée à la puissance d'expansion de la tumeur. Le contraste de l'iode distingue les cellules épithéliales du tissu conjonctif avoisinant.

Dans les cancers glandulaires, ainsi qu'on peut le constater sur le rein et le testicule, la néoformation épithéliale est au début nettement intra-canaliculaire comme le montrent les masses cellulaires avides de glycogène. L'iode y détermine une réaction violente surtout appréciable à la périphérie des bourgeons, au contact de la substance de la glande respectée.

Les épithéliomas de la parotide présentent assez souvent l'aspect de fines dentelles, où les cellules chargées de glycogène forment des blocs compacts insérés sur des travées conjonctives d'une extrême délicatesse. La trame est parfois tellement fine que les cellules gonflées de glycogène paraissent se toucher sans interposition d'un tissu de soutènement.

Les tumeurs de la parotide sont rarement simples ; chaque espèce histologique évolue pour son propre compte et chacune fait une réserve de glycogène plus ou moins abondante ; mais dans des régions très distantes l'une de l'autre et sans ordre apparent. Dans les tumeurs volumineuses il existe toujours des parties non dégénérées d'ailleurs qui n'en contiennent pas.

Dans l'ovaire on observe parfois, outre les formes ordinaires rapides, des épithéliomas à marche lente (squirrhes) où l'extension se fait d'une façon progressive, sans arrêt

véritable, mais aussi sans prolifération désordonnée. La glycogenèse se montre constamment dans toute partie en voie de prolifération ou de nutrition active et manque dans la trame organique qui joue un rôle effacé.

Les épithéliomas du testicule fixent l'iode avec une très grande énergie. Cet organe contient aussi fréquemment des tumeurs à tissus multiples dans lesquels, comme nous l'avons vu pour la parotide, la glycogenèse présente des différences tranchées.

En ce qui concerne la mamelle, les tumeurs végétantes montrent par l'iode des aspects comparables à ceux que nous avons décrits pour la parotide, on voit des travées jaunes, uniformes, tandis que les cellules se présentent en amas plus ou moins allongés ; elles ont par l'iode des réactions aussi étendues et énergiques que dans le testicule et la coupe prend une coloration brune très intense. Dans la forme squirrheuse plus le stroma est épais, dense, calleux, moins la végétation épithéliale est accusée et on n'y trouve qu'une faible proportion de glycogène ; il faut multiplier les examens aux parties périphériques de la tumeur et étudier les ganglions tributaires.

Toutes les formes de cancer du rein renferment beaucoup de glycogène, la réaction se fait aussi bien sur les grosses travées de cancer à épithélium sombre, que sur les plus petits nodules des épithéliomas à cellules claires.

Dans les cancers primitifs du foie, dans les points qui ne ont pas en voie de ramollissement ou de caséification, on trouve de nombreuses gouttelettes de glycogène ; dans les cancers à noyaux multiples, le glycogène apparaît encore plus ou moins abondant suivant les régions.

Ainsi les cancers du foie ne font pas exception, le glycogène s'y rencontre en abondance, l'accumulation des grains glycogéniques peut être même accentuée au point de donner par l'iode une teinte virant sur le noir au lieu de la teinte acajou habituelle, et la fonction glycogénique semble même exaltée malgré les modifications profondes que les cellules ont subies.

Comme celui du foie, le cancer du pancréas contient de notables proportions de glycogène.

Les *adénomes* qui se rencontrent dans le foie, le rein, la mamelle contiennent toujours une quantité très appréciable de glycogène.

§ 4. — Sarcomes.

Tous les sarcomes présentent au moment de leur formation le phénomène de la glycogenèse.

A ce point de vue, les sarcomes peuvent être étudiés dans la continuité des membres ou dans les organes. Cela est de peu d'importance, puisque de toute façon ils se développent aux dépens des tissus connectifs. Que le point d'origine soit le tissu conjonctif sous-cutané, les aponévroses intermusculaires, les enveloppes des nerfs, les séreuses, les cloisonnements fibro-vasculaires des glandes et des organes, le développement suit les mêmes lois. De même que dans les épithéliomas, le glycogène est déposé dans les cellules à l'état de gouttelettes plus ou moins volumineuses, en assez grand nombre parfois pour dissimuler le noyau.

Dans toute tumeur de ce genre la répartition du glyco-

gène est extrêmement variable. Elle peut être étendue à la tumeur entière ou ne s'observer que par îlots, aussi bien vers la périphérie que dans le centre ; ces localisations variables indiquent nettement que l'accroissement se fait par foyers discontinus.

Ces sarcomes à marche rapide, observés dans la continuité des membres présentent des types histologiques correspondant tantôt au sarcome à cellules fusiformes, tantôt au sarcome à cellules obrondes ou plus exactement polyédriques, que l'on appelle aussi sarcome globo-cellulaire.

Les sarcomes des glandes donnent presque tous des résultats identiques. Parmi les plus glycogénés, se trouvent les sarcomes du testicule. On les voit en quelques mois acquérir un volume considérable.

Les sarcomes des organes profonds sont analogues à ceux du testicule ; dans le rein, les variétés à cellules fusiformes et à grandes cellules sont assez fréquentes. Le glycogène se rencontre en abondance sur toutes les tumeurs récemment opérées.

En règle générale, la variété qui paraît contenir la plus forte proportion de glycogène est le sarcome globo-cellulaire. Le protoplasma se montre infiltré par des blocs réfringents dont l'éclat est moins vif que celui des gouttelettes graisseuses ; par la gomme iodée ces masses prennent la teinte acajou et lorsque la préparation présente une certaine épaisseur elle devient brun foncé en quelques instants. Quand ces tumeurs se développent avec rapidité il n'existe pour ainsi dire aucune région de la tumeur où l'élaboration glycogénique ne soit prononcée. Dans les

points hémorrhagiques on retrouve même des cellules complètement isolées au milieu des parties dissociées par le sang. Elles sont reconnaissables à leur forme et renferment une proportion de glycogène notable.

Dans les sarcomes à cellules fusiformes on trouve de même une abondante glycogenèse.

Dans la série des principales variétés de sarcome l'intensité de la glycogenèse varie.

Dans les parties anciennes et indurées le glycogène fait défaut, mais partout ailleurs il est très abondant ; c'est ainsi que les régions des sarcomes fusiformes qui en renferment le plus sont irrégulièrement distribuées. Elles semblent quelquefois groupées autour des vaisseaux, mais c'est une simple apparence car souvent des masses énormes de cellules contiguës en sont remplies et à toutes distances des axes vasculaires.

En comparant des coupes traitées à la gomme iodée avec celles colorées par d'autres réactifs : carmin hématoxyline, on voit que ce sont les mêmes régions où le développement des parties est plus actif.

Dans les territoires où la réaction glycogénique manque, l'édification conjonctive est déjà plus ancienne, les cellules sont dans un état de nutrition normale, comme au niveau des tissus adultes.

La répartition du glycogène dans les sarcomes qui s'adjoignent les différents types de la série conjonctive (mixo-sarcome, chondro-sarcome, ostéo-sarcomes ou sarcomes ossifiants), n'offre rien de spécial ; chacun des tissus constituants présente suivant les régions une proportion variable de substance amylacée, on voit des gouttes

et des granulations s'accumuler dans les cellules du tissu muqueux, dans les cellules fusiformes, dans les cellules cartilagineuses.

Parmi les tumeurs où la glycogenèse se manifeste activement existent les chondromes, mais tous les tissus cartilagineux, même les cartilages normaux, contiennent du glycogène, aussi bien les cartilages costaux que les fibro-cartilages élastiques (épiglotte, oreille, fosses nasales) et les nodules cartilagineux de la paroi des bronches. A plus forte raison, le glycogène se rencontre-t-il dans les néoformations cartilagineuses (enchondromes, ostéochondromes).

Enfin, il n'est pas jusqu'au sarcome des os dont l'intensité de développement ne puisse être mesurée par sa teneur en glycogène. Les sarcomes périostiques et les ostéo-sarcomes à développement rapide renferment une très forte proposition de substance amylacée.

Pour examiner certains détails de répartition du glycogène dans les ostéo-sarcomes on est parfois obligé de décalcifier de minces lamelles de la tumeur dans l'acide picrique après les avoir fixées dans l'alcool à 95°. Malgré ces conditions défectueuses le glycogène ne disparaît pas entièrement, on le retrouve quelquefois inclus dans des cellules ossiformes en plein tissu calcifié.

Si l'élaboration glycogénique s'effectue en général dans les sarcomes avec une activité surprenante, toutefois certains sarcomes contiennent une proportion relativement faible de glycogène, tels le sarcome mélanique et le sarcome angioplastique. Ces deux variétés aboutissent en effet rapidement, l'une à élaborer une quantité prodigieuse

de pigment mélanique, l'autre à fabriquer des cellules hémoglobiques et des globules rouges jusqu'au moment où les cellules semblent avoir épuisé toute leur action.

Dans les sarcomes mélaniques le glycogène n'est pas facile à mettre en évidence. Les cellules (polyédriques ou fusiformes) sont quelquefois envahies dès le début par une telle quantité de pigment variant du jaune au noir, que la réaction en présence de l'iode peut rester indécise. Si l'on veut être fixé sur ce point, il est indispensable d'examiner attentivement la périphérie des nodules sarcomateux dont les cellules sont peu ou pas encore pigmentées, et en voie d'accroissement. La réaction caractéristique apparaîtra souvent sur ces dernières, les sarcomes mélaniques ne font donc pas exception.

Dans certains cas, le pigment est noir et si serré qu'on ne peut voir qu'à peine les granulations glycogéniques ; dans d'autres, le pigment présente une coloration jaune d'ocre ou jaune foncé et on peut confondre à première vue des amas de granulations pigmentaires avec les gouttelettes de glycogène faiblement teintées par l'iode. En cas de doute, l'examen doit être fait sous l'eau, puisque dans ce véhicule le glycogène disparaît assez vite et que pendant tout le temps qu'il subsiste il reste incolore.

Dans les sarcomes angioplastiques, la périphérie de la tumeur représentée par une zone extrêmement étroite, sorte d'écorce concentrique à la première, renferme seule des cellules à contours distincts, parfaitement reconnaissables : des plaques multinucléées (cellules angioplastiques), creusées parfois de cavités contenant des globules rouges. C'est dans cette zone de cellules à noyaux mul-

tiples, et dans cette zone seule, que les cellules présentent la réaction par l'iode ; celles du centre ou la formation sanguine est achevée ne l'offrent plus.

Dans des variétés plus rares de tumeurs assimilables aux sarcomes : gliomes du tissu nerveux, endothéliomes, sarcomes angiolithiques des méninges, M. Brault a constaté une glycogenèse abondante.

De même dans les tumeurs placentaires : môles hydatiformes et déciduomes.

Le groupe des lymphadénomes ne peut être distinct des sarcomes ; dans tous les cas la quantité de glycogène inclus dans les cellules est considérable, il est réduit à l'état de gouttelettes très fines qui occupent le protoplasma des éléments lymphatiques.

§ 5. — **Tumeurs composées**.

L'étude des tumeurs composées par la recherche du glycogène permet de se faire une idée de l'énergie respective des tissus composants. Chacune des parties se comporte comme si elle vivait séparément et contient une proportion de glycogène en rapport avec l'activité de son développement.

La répartition de cette substance permet de déterminer la topographie exacte des régions de la tumeur en voie de développement. C'est ainsi que l'on verra la réaction glycogénique prédominer tantôt sur le sarcome et le myxome, tantôt sur les épithéliums cylindriques ou pavimenteux. Mais on trouve des tumeurs composées où presque tous les tissus renferment du glycogène en abondance.

Les formes les plus complètes de ces tumeurs se rencontrent dans l'ovaire, le testicule, la mamelle, la parotide et certaines régions telles que le périnée, la région sacro-coccygienne, les cavités faciales, etc.

On sait que lorsqu'il survient une récidive, un seul des tissus constituants y prend part. Il serait curieux de vérifier par la suite si la répartition du glycogène sur la tumeur primitive permet de prévoir quel est celui qui prendra le pas sur les autres.

§ 6. — Tumeurs bénignes.

Dans les tumeurs bénignes : adénomes du sein, polype muqueux ou glandulaires de l'intestin, des fosses nasales, ou kystes uni ou pauciloculaires de l'ovaire, on ne trouve pas de traces de glycogène.

Au niveau des kystes ovariques multiloculaires à développement plus rapide, on en rencontre parfois, mais en quantité discrète.

Lorsqu'une tumeur bénigne présente un accroissement inusité comme certains fibromyomes de l'utérus, on trouve alors vers la périphérie toute une zone où les fibres musculaires et les cellules endothéliales des capillaires contiennent du glycogène, alors que le centre de la tumeur et le tissu normal de l'utérus situé en dehors en sont complètement dépourvus. Nous étudierons au chapitre pronostic l'importance de ces données au point de vue général de la glycogenèse.

Dans les tumeurs d'origine vraisemblablement congénitale, comme les kystes dermoïdes, généralement peu vi-

vaces et reléguées dans certaines régions de l'organisme, la glycogenèse ne se manifeste qu'au niveau des parties qui viennent accidentellement à s'accroître. Les tissus en état de repos n'offrent aucun changement.

§ 7. — **Propagation des tumeurs**.

Les épithéliomes comme les sarcomes peuvent se propager par la voie lymphatique. Les nodules des ganglions infectés se comportent absolument comme les tumeurs nées sur place, c'est-à-dire que la quantité de glycogène qu'ils contiennent dépend de leur âge et de leur aptitude à se développer. Comme dans la tumeur primitive, le glycogène reste inclus dans les nodules épithéliaux et sarcomateux, la partie active qui se nourrit, augmente, s'accroît, se reproduit, est donc étrangère au ganglion lui-même.

Très souvent les veines contiennent, même à grande distance, des bourgeons cancéreux formés de cellules épithéliales qui obstruent complètement leur cavité. L'iode communique à ces amas cellulaires la teinte acajou caractéristique, et comme ces thromboses cancéreuses sont complètement isolées dans un tissu dont la coloration est uniforme, elles font une tache qui attire immédiatement l'attention.

CHAPITRE IV

Le glycogène dans les tissus qui avoisinent les tumeurs.

Pendant que ces modifications se produisent du côté de la tumeur, les tissus envahis par elle paraissent indifférents.

Le tissu conjonctif dans le centre des épithéliomes est généralement augmenté de volume, il y a plus ou moins d'hypertrophie et d'induration des fibres conjonctives et élastiques qui le composent. Mais tout ce travail s'effectue sans provoquer de changements nutritifs appréciables et le glycogène, sauf de rares exceptions, ne se montre nulle part ; fait d'autant plus remarquable que dans les sarcomes les cellules en sont au contraire remplies.

Ces tissus de soutènement restent uniformément teintés en jaune clair sans présenter la moindre réaction glycogénique ; sauf les exceptions que nous signalerons plus loin. Il y a sous ce rapport une opposition constante entre l'épithélioma qui se développe et le tissu qui se laisse envahir ; c'est pour cela que dans les tumeurs à développement rapide la ligne de séparation est si tranchée et beaucoup plus nettement indiquée par la réaction de l'iode sur le glycogène que par n'importe quelle autre méthode de coloration.

Des amas de cellules remplies de glycogène se trouvent ainsi au contact de faisceaux connectifs, d'artères, de nerfs, de muscles dont l'aspect n'a pas varié.

C'est là une disposition que l'on retrouve dans toutes les autres variétés de tumeurs. Elles est caractéristique, car les colonies de cellules glycogénées déterminent sur les parties environnantes une sorte d'empreinte d'une netteté de contour peu commune.

Au contraire, des néoplasies dont les unes sont fortement glycogénées comme les épithéliomas envahissants, dont les autres ne le sont presque jamais comme les tumeurs bénignes, déterminent du côté des tissus voisins des troubles de nutrition qui se manifestent par l'apparition du glycogène.

Ces phénomènes de glycogenèse dans les tissus avoisinant les tumeurs peuvent être une cause d'erreur dans le diagnostic et partant le pronostic. Il importe de signaler, par exemple, que lorsqu'un fragment de peau est enlevé au voisinage immédiat d'une tumeur en même temps qu'une petite parcelle de celle-ci, l'examen des coupes soumises à la gomme iodo-iodurée peut montrer dans les couches superposées du corps muqueux des agglomérations notables de glycogène.

Les parties qui avoisinent en particulier les épithéliomas d'origine ectodermiques subissent en effet parfois des modifications assez curieuses. Les principales portent sur l'épiderme, les poils, les glandes sébacées et les glandes sudoripares.

Dans certains cas cependant le glycogène apparaît dans les épithéliums stratifiés des muqueuses, dans des cellules de l'épiderme, dans les glandes annexes de la peau lorsque ces différentes parties sont irritées par le voisinage d'une tumeur qui s'avance dans leur direction.

Toutefois la glycogenèse est limitée à une région circonscrite. Elle est partielle, elle ne dépasse jamais la zone d'irritation que la lésion sous-jacente est capable de produire. A quelque distance de la tumeur, la peau, les glandes, les poils reprennent leur aspect normal.

Dans ces cas, on pourrait croire que le corps muqueux de Malpighi et la gaine externe des poils présentent les premières phases d'un travail morbide devant aboutir à la transformation épithéliomateuse de ces parties. Cette conclusion a pour elle les apparences, car on sait que très fréquemment les épithéliomas cutanés débutent par la partie profonde du corps muqueux et les prolongements interpapillaires, et que, d'autre part, la gaine externe des poils est la continuation même du revêtement épidermique.

De nombreux faits permettent d'écarter l'hypothèse de la malignité de ces productions, car des modifications semblables se produisent au contact de tumeurs dont le point d'origine n'est pas dans l'épiderme ou les appareils qui lui sont annexés, en particulier au cours de l'évolution des sarcomes intradermiques.

L'étude approfondie indique que cette surcharge glycogénique doit être simplement interprétée comme la manifestation d'une suractivité nutritive dans toute partie d'épiderme assez rapprochée des tumeurs pour éprouver une certaine irritation de leur voisinage immédiat.

En outre, des lésions sous-cutanées n'ayant aucun rapport avec les tumeurs peuvent amener les mêmes troubles : tuberculose infiltrée, lupus vulgaire, inflammations nombreuses d'origines diverses.

En fait, la nature de la tumeur, cause déterminante d'une pareille altération n'a pas une importance absolue. Les tumeurs bénignes, lentes dans leur marche, les inflammations tenaces, d'allures chroniques ont la même propriété.

Cependant tous les revêtements épithéliaux ne se comportent pas comme l'épiderme, toutes les glandes ne présentent pas les mêmes modifications que les glandes sudoripares et les glandes sébacées. Les muqueuses à épithélium cylindrique ou caliciforme ne montrent pas de changements comparables : on ne constate jamais de glycogène dans les glandes parotides, sous-maxillaires, sublinguales, laryngées, gastriques. intestinales, rectales, utérines, quelles que soient les connexions de ces glandes avec les tumeurs avoisinantes. Toutes ces glandes se laissent approcher et même envahir par les tumeurs sans que la moindre réaction se manifeste. Le fait est d'autant plus curieux que les épithéliomas développés aux dépens des mêmes parties contiennent une proportion considérable de glycogène, par exemple les tumeurs primitives de la parotide et du corps de l'utérus.

La glycogénèse étant la manifestation d'une suractivité nutritive indiscutable, l'idée la plus simple qu'on puisse se faire du phénomène c'est que les cellules emmagasinent le glycogène à titre d'aliment de réserve pour lutter contre les causes multiples de destruction qui les avoisinent (tumeurs, inflammation destructives).

Le trouble fonctionnel semble déterminé par une irritation permanente dont la cause toujours présente est située dans le voisinage immédiat des tissus modifiés.

Mais,et c'est le fait essentiel,la glycogenèse observée en pareil cas est toujours limitée,elle porte sur des territoires de faible étendue, elle n'acquiert jamais l'importance de celle que nous avons étudiée dans les tumeurs.

Les parties infiltrées de glycogène ne paraissent pas être soumises à une rénovation cellulaire continue, en tout cas la prolifération cellulaire n'est jamais excessive.A l'exaltation du début succède une période où les phénomènes nutritif s'atténuent, puis les cellules sans réagir davantage se laissent entièrement détruire.

En somme, la nutrition cellulaire est seule modifiée, sous ce rapport toutes les observations sont concordantes, la peau, les muqueuses, les glandes sébacées et sudoripares, les follicules pileux conservent la régularité de leurs contours,aucune de ces parties ne présente la moindre apparence de transformation épithéliomateuse,alors que dès les premiers stades de la formation d'un épithélioma les bourgeonnements cellulaires sont caractéristiques.

Il est donc permis de dire que la constatation du glycogène dans les épithéliums irrités par le voisinage des tumeurs ne conduit pas à des considérations pronostiques sérieuses. Il s'agit d'un trouble nutritif transitoire, analogue à celui qu'on trouve au voisinage d'inflammations. Le glycogène apparaît ici comme une substance alimentaire de réserve utilisable suivant les besoins et les exigences des cellules. Mais aussi les cellules ne sont pas égales devant l'irritation, la sensibilité des épithéliums pavimenteux stratifiés est à cet égard incontestablement plus accusée que celle des épithéliums cylindriques de la plupart des glandes.

CHAPITRE V

§ 1. — Remarques sur la glycogenèse dans les tumeurs.

La glycogenèse observée dans les tumeurs ne se distingue par aucune particularité importante de celle que l'on voit se manifester à propos du développement physiologique des tissus. Il semble ainsi que dans toute occasion où les tissus sont sollicités à une nutrition plus active, ils retrouvent cette faculté qui semblait sommeiller en eux d'élaborer et de fixer le glycogène. Cette propriété apparaît à l'état pathologique surtout dans l'ordre des tumeurs, aussi bien dans celles du tissu conjonctif (sarcomes) que celles des épithéliums de revêtement, des acini et des trabécules des glandes.

Elle ne peut être comparée qu'à la glycogenèse observée chez l'embryon aux différentes périodes du développement.

Mais alors que chez l'embryon la glycogenèse se fait avec mesure, harmonie, dans les tumeurs au contraire, la répartition de glycogène rappelle dans ses variations le désordre qui se retrouve dans la distribution des éléments anatomiques eux-mêmes. Aussi, dans certaines régions le trouve-t-on sous forme de dépôts beaucoup plus considérables que ceux existant dans les tissus normaux.

La glycogenèse des tumeurs est donc anormale et exces-

sive, soulignant pour ainsi dire la monstruosité du développement.

Les tumeurs, à l'exemple des tissus de l'embryon, offrent des périodes d'accroissement et des périodes de repos. En outre, certaines de leurs parties semblent vivre comme des tissus adultes dans un état d'équilibre parfait, sans exagération des phénomènes nutritifs. Aux périodes d'accroissement correspond une élaboration glycogénique intense, aux périodes de repos une absence totale du phénomène. En s'appuyant sur la constatation du glycogène dans les différentes tumeurs, on est autorisé à conclure que dans l'ordre des tumeurs la glycogenèse est une propriété qui apparaît dans les éléments épithéliaux connectifs et vasculaires, aussitôt que la suractivité de leur nutrition l'exige. De tous les actes cellulaires c'est un des actes les plus importants, beaucoup plus général que celui de la division directe ou indirecte et la glycogenèse n'est nulle part plus évidente que dans les tumeurs malignes. Elle trouve sa mesure exacte dans la puissance d'expansion et de prolifération des néoplasmes.

Si l'on compare les unes aux autres, la glycogenèse embryonnaire et celle des tumeurs, on voit que dans toutes les deux, le glycogène apparaît comme réserve alimentaire. La faculté de l'élaborer appartient donc à tous ces tissus.

La glycogenèse est une fonction inhérente à toute cellule qui se nourrit et se développe d'une façon exagérée, de même qu'à toute cellule qui prolifère et se multiplie démesurément.

Les tumeurs, loin de se soustraire à cette règle, présen-

tent au contraire une production de glycogène hors de proportion avec ce que l'on constate à l'état normal, même si l'on considère les tissus fœtaux en voie de développement.

Dans leurs migrations, les tumeurs envahissantes conservent les caractères histologiques et aussi les propriétés biologiques des tissus en voie de développement, mais de tissus monstrueusement développés : on y rencontre le glycogène.

§ 2. — Origines de la glycogenèse dans les tumeurs.

Les cellules des tumeurs fabriquent sur place le glycogène avec les substances qui leur sont apportées par la circulation. Par suite de l'exaltation des phénomènes physiologiques, le besoin de glycogène est immédiat. Dans les tumeurs, la nutrition est plus intense pour deux raisons : d'abord les échanges sont plus actifs et les cellules contiennent une certaine quantité de substance de réserve, elles doivent ensuite subvenir à la prolifération de nombreuses générations cellulaires. On comprend alors pourquoi elles présentent toutes ce point commun avec celle de l'embryon de fixer le glycogène. La glycogenèse est plus accusée précisément parce qu'elle n'obéit à aucune règle, à aucun plan d'organisation et que les actes nutritifs trahissent à tout instant le désordre des lésions.

L'histoire de la glycogenèse dans les tumeurs montre que ces tissus pathologiques savent discerner parmi les substances nutritives contenues dans le sang ou les plas-

mas qui les baignent, les matériaux indispensables à l'élaboration du glycogène.

Le fait est indépendant de celui de la glycogenèse hépatique. Partout en effet où une tumeur apparaît, le phénomène se produit, que le foie soit ou non en état d'élaborer le glycogène normal, et l'on a pu observer des tumeurs chargées de glycogène dans un foie qui n'en contenait plus.

Le glycogène dans les tumeurs ne se comporte pas comme un produit de sécrétion qui doit être déversé au dehors, mais comme une substance de réserve destinée à être utilisée sur place ; il subit donc des modifications différentes de celui du foie, puisque même à des doses énormes il ne produit pas la glycosurie.

CHAPITRE VI

Importance diagnostique de la glycogenèse.

Les notions que nous avons développées, ont, en dehors des idées de physiologie générale qu'elles soulèvent, une portée pratique indiscutable.

Elles peuvent en particulier permettre au chirurgien de tirer des indications diagnostiques et pronostiques.

Il y a longtemps que l'histologie est taxée d'impuissance pour n'avoir pas su trouver la caractéristique anatomique de la malignité des tumeurs.

Il est vrai qu'autrefois on pensait qu'il devait exister des différences morphologiques appréciables entre les éléments des tissus normaux, ceux des tumeurs bénignes et plus encore ceux des tumeurs envahissantes. Or, dans nombre de faits, ces différences n'existent pas : la forme des cellules, leurs dispositions dans les tissus, les cellules même mobilisées dans les ganglions ne présentent pas de caractères distinctifs.

Le résultat négatif de ces diverses investigations s'explique par ce fait que la grande majorité des tumeurs se développent aux dépens des cellules fondamentales des organes, c'est-à-dire de cellules adultes, nettement différenciées.

Il faut donc chercher ailleurs que dans les altérations des formes cellulaires. Or, parmi les mouvements inté-

rieurs qui, n'altérant en rien la forme même des cellules, indiquent cependant d'une façon précise l'exagération des phénomènes nutritifs, il y a l'accumulation de réserves alimentaires dont la plus importante est assurément le glycogène.

L'apparition du glycogène dans les tumeurs, indice de phénomènes d'assimilation exagérée et de suractivité nutritive des cellules, prend une importance d'autant plus grande qu'elle est exceptionnelle dans les tissus normaux après la naissance. Elle vient comme élément de diagnostic à côté des kariokinèses et des cytodiérèses nombreuses ; elle est même souvent très apparente alors que les mouvements des masses nucléaires sont à peine indiqués. Elle correspond donc à une fonction plus générale que la division des noyaux et, comme elle, est exactement proportionnelle à l'intensité du développement des tumeurs On peut en se basant sur les variations qu'elle présente, tirer des conclusions fermes touchant le diagnostic.

L'étude de la glycogenèse dans les tumeurs conduit ainsi à un certain nombre de déductions intéressantes. Si on la compare à celle qui se manifeste dans les lésions d'origine inflammatoire on arrive à constater qu'à la suite des infections les plus graves, des processus toxi-infectieux, le glycogène disparaît rapidement dans les tissus qui en contiennent.

Par exemple, presque jamais on ne constate la glycogenèse dans les glandes de l'utérus au cours des métrites ; de là l'importance considérable de la recherche glycogénique pour utérus.

De même la présence du glycogène différencie les néoplasmes de l'ovaire des ovarites.

Dans les inflammations à allures lentes et subaiguës, comme la tuberculose, la glycogenèse ne fait pour ainsi dire jamais apparition parce que l'édification du tissu conjonctif nouveau se poursuit d'un pas égal.

Dans certaines variétés de tumeurs squirrheuses des glandes, le sein par exemple, il arrive assez fréquemment que d'un alvéole à l'autre le nombre des cellules varie, en sorte que la tumeur ressemble à une glande dans laquelle les cellules seraient rangées sans ordre. La réaction glycogénique souligne cette disposition, colorant en brun foncé les petits amas cellulaires, en jaune uniforme le réseau fibreux qui constitue la trame de la tumeur. Par cet aspect les cancers se distinguent de toutes les autres productions morbides auxquelles les épithéliums participent. On ne rencontre jamais de figures semblables dans les inflammations et comme, d'autre part, les mêmes épithéliums ne contiennent jamais à l'état normal la moindre trace de glycogène, il est absolument certain que dans tous les épithéliomas affectant la disposition dite carcinomateuse, les cellules groupées dans les interstices du tissu fibreux représentent les seuls éléments actifs. La glycogenèse est limitée à ces cellules, les cellules plates du tissu conjonctif n'offrant aucune modification.

Ce détail histogénique démontre que les interstices du tissu conjonctif sont occupés par des cellules épithéliales importées en plein développement.

Au contraire, plus les infections épithéliomateuses ou sarcomateuses sont rapides et envahissantes, plus les cellules de la tumeur renferment de glycogène. La substance élaborée et incorporée n'a pas de tendance à disparaître ;

dans les néoplasmes volumineux toute la masse peut en être imprégnée, de sorte que, non seulement le glycogène ne disparaît pas mais il persiste. C'est là un nouveau caractère d'ordre biologique qui permet de séparer nettement les tumeurs des infections et de dire qu'elles sont constituées par des groupements cellulaires ayant une vie indépendante.

Ainsi la glycogenèse est fonction de tout organisme qui se développe avec une certaine activité, sinon avec excès ; elle rend évidente dans les tumeurs la prodigieuse vitalité des tumeurs, dont on ne trouve aucun fait comparable dans toute la série des réactions organiques provoquées par les parasites.

CHAPITRE VII

Valeur pronostique de la glycogenèse dans les tumeurs.

La glycogénèse présente une valeur pronostique indiscutable lorsqu'elle apparaît sur un tissu dont la variété histologique correspond à l'une des formes aujourd'hui nettement déterminées d'épithéliomas, de sarcomes, de tumeurs à tissus multiples ; et ce sont de beaucoup les exemples les plus fréquents.

En pareille circonstance la constatation du glycogène indique une puissance d'expansion peu commune et permet de porter un pronostic immédiat.

Si une tumeur a été enlevée en totalité, on pourra ainsi déterminer avec exactitude la proportion de glycogène que celle-ci contient, sa répartition dans chaque tube épithélial et dans chaque globe épidermique. On devra porter de préférence l'investigation sur les parties où la tumeur tend à envahir ; et si les travées d'envahissement contiennent une grande quantité de glycogène, si leur coloration rouge brun fait un contraste violent avec la teinte jaune des tissus qui les entourent, on pourra sans restriction conclure à l'existence d'un épithélioma très vivace dont la récidive est imminente et dont la marche sera sans doute rapide.

Le pronostic peut être posé même sur l'examen de

tumeurs peu volumineuses, enlevées peu de temps après leur début.

La recherche du glycogène est même la seule méthode d'examen qui nous permette actuellement de dire si une tumeur est en activité ou dans une période de rémission. La réaction glycogénique montre même avec une délicatesse extrême tous les points où la tumeur est en voie d'accroissement et dans toutes les parties où les tumeurs pénètrent on aperçoit des groupes de cellules marquant la route par laquelle l'envahissement cancéreux se propage, décrivant dans tous les organes envahis de larges festons dont la teinte brun açajou exagère les contours. Le glycogène indique donc très exactement dans une tumeur les régions en vue de prolifération où les cellules sont en activité.

Ainsi sur les épithéliomas ectodermiques qui évoluent avec lenteur, on trouve une minime quantité de glycogène ; un grand nombre de globes épidermiques n'en contiennent pas. Les cellules qui en renferment occupent la partie moyenne des globes ou la périphérie ; les cellules kératinisées du centre en sont dépourvues.

La tumeur a-t-elle au contraire une marche rapide, la glycogenèse s'y manifeste activement. Dans ce dernier cas, l'épithélioma affecte surtout la disposition en larges travées cellulaires anastomosées, dans lesquelles les globes épidermiques sont moins nombreux que dans les variétés à marche lente.

Lorsque les épithéliomas forment à la surface de la peau ou des muqueuses de vastes tumeurs bourgeonnantes, la proportion du glycogène inclus est considérable. Vers la

périphérie des masses épithéliales, à la limite des tissus sains, les gouttelettes de glycogène sont assez nombreuses pour que les contours de la tumeur soient exactement dessinés par la réaction de l'iode sur la substance amylacée.

L'augmentation du néoplasme se produisant aussi par prolifération des masses cellulaires au centre de la tumeur, on y trouve de même d'abondantes réserves de glycogène.

En somme, dans tous les points où l'épithélioma est en progression, la réaction est positive, de sorte que l'examen rapide d'une coupe permet de discerner les principaux centres de multiplication cellulaire.

Toutes les considérations qui précèdent peuvent être étendues aux tumeurs à peine formées, et dans la série des faits énumérés la réaction de l'iode est extrêmement énergique dès l'apparition de la tumeur. Il en est de même en ce qui concerne les modifications de l'évolution des tumeurs.

Les épithéliomas les plus stables en apparence, variétés à globes épidermiques, présentent parfois, une exacerbation dans leur marche alors qu'ils avaient évolué assez lentement jusque-là. Ce changement d'état se traduit par l'apparition du glycogène dans les globes épidermiques. On peut le vérifier sur la plupart des cancroïdes développés à la surface de la peau ; on le constatera aussi nettement dans les organes profonds envahis secondairement.

Les mêmes modifications peuvent être constatées dans l'intérieur des ganglions. C'est un motif de plus pour en recommander l'examen systématique. Cet examen est surtout utile à pratiquer lorsque les tumeurs sont en voie

de destruction ou d'élimination incessantes. En pareille circonstance, le glycogène trouvé sur les masses épithéliales intraganglionnaires constitue le seul élément d'appréciation pour le pronostic.

On ne peut s'étonner de trouver une glycogenèse abondante dans les ganglions aussi bien qu'à la périphérie des tumeurs en contact avec les tissus normaux, puisque chaque colonie nouvelle de cellules peut être comparée à une tumeur qui débute.

De même l'importance pronostique de la glycogenèse s'affirme dans les épithéliomas cylindriques et glandulaires.

Ainsi dans les formes lentes et indurées du cancer de l'estomac, de l'intestin, du rectum, le glycogène se trouve localisé dans les parties profondes sur les épithéliums qui tapissent les cavités interposées aux faisceaux musculaires. Mais dans certaines formes plus rapides on peut trouver du glycogène dans toute l'épaisseur des parois.

Dans les squirrhes du sein qui ont une marche lente et peuvent rester stationnaires pendant des mois et des années, la réaction glycogénique peut manquer, mais pas toujours. A la périphérie des masses centrales, et dans les prolongements fibreux qui rayonnent vers les îlots de graisse, on trouve des traînées de cellules nettement glycogénées. Sur les cancers en apparence éteints, il existe donc des cellules encore actives ; voilà qui peut expliquer bien des faits de reviviscence spontanée ou post-opératoire lorsqu'on vient à mobiliser des cellules jusqu'alors maintenues par un tissu conjonctif très serré.

Dans les tumeurs plus molles, plus riches en cellules, on

suit l'infiltration épithéliomateuse dans toutes les directions, jusque dans l'épaisseur des lobules adipeux. La quantité de glycogène inclus est souvent très accusée et l'on obtient avec l'iode de curieuses figures, où les vésicules adipeuses sont séparées les unes des autres par des traînées de cellules dont le protoplasma teinté en rouge brun se détache avec vigueur sur le fond blanc des gouttelettes de graisse.

Enfin les épithéliomas très végétants, dits encéphaloïdes, présentent des régions étendues remplies de matière amylacée. En ces points, le stroma est relativement grêle, la tumeur n'offre pas l'aspect lacunaire ou alvéolaire. Les cellules sont au contraire groupées en amas considérables sans interposition de tissu conjonctif.

Dans les chondromes la présence de glycogène n'a pas la même valeur pronostique que dans les tumeurs dont nous avons parlé. Le glycogène, comme nous l'avons dit plus haut, existe en effet dans les tissus cartilagineux à l'état normal.

Ainsi l'abondance de glycogène est intimement liée à la puissance d'expansion des tumeurs et à la rapidité de leur développement. Une tumeur vient-elle à se développer, la glycogenèse se manifeste immédiatement. Dans les formes végétantes et généralisées des néoplasmes, elle prend une intensité extraordinaire. Elle suit exactement les tumeurs dans leurs variations. Elle est intense, moyenne ou faible suivant que leur marche est rapide, régulière ou lente.

Si, réellement l'abondance du glycogène contenu dans

les tumeurs est en rapport avec la rapidité de leur développement, c'est-à-dire leur malignité, l'absence de glycogène doit s'observer dans toutes les néoformations à évolution lente que l'on dénomme tumeurs bénignes. C'est rigoureusement ce qui a lieu.

Cette contre-épreuve positive, établit comme nous l'avons vu, d'une façon indiscutable l'importance de la recherche du glycogène dans les tumeurs comme élément de pronostic.

On peut examiner avec le soin le plus minutieux toute une série de lipomes, de myxomes, de fibromes sans rencontrer en un seul point la moindre trace de glycogène. C'est que, presque constamment, ces productions ont une évolution torpide et ne présentent guère de recrudescence dans leur marche. Il est difficile de dire que jamais fait contraire ne sera observé, car il est à la rigueur possible qu'une tumeur bénigne qui paraît arrêtée, depuis une longue période, dans son développement, ait atteint les dimensions qu'elle présente en un temps très court. Ce fait doit être rare.

Pour les lipomes et les fibromes, pareille question ne peut être soulevée ; pour les myxomes, l'objection est valable, d'autant plus que, si le plus souvent les myxomes sont des tumeurs à évolution lente, ils sont souvent associés aux sarcomes ou participent à la formation de tumeurs composées. Nous avons signalé ce fait dans les productions complexes de la région parotidienne contenant à la fois trois tissus : sarcome, myxome, épithéliome.

Certaines tumeurs à allure clinique très bénigne peuvent cependant contenir éventuellement du glycogène.

par exemple les fibro-myomes utérins. Mais nous savons que ces tumeurs procèdent par poussées et subissent des accroissements considérables pour rester ensuite sans se modifier pendant une période presque indéfinie. Au moment des périodes d'accroissement, les fibres musculaires lisses contiennent beaucoup de glycogène. Hormis ces circonstances, les fibro-myomes sont aglycogénés comme le tissu utérin lui-même.

D'autres tumeurs également bénignes, comme les angiomes, les papillomes, les adénomes et les kystes dont l'évolution se compte par mois, et par années, donnent aussi des résultats négatifs. S'il est possible qu'un papillome, de même qu'un kyste ou un adénome, ait eu, tout au début de sa formation, une évolution assez rapide, sur l'ensemble des faits, ceux-ci sont exceptionnels. La glycogenèse souligne plutôt un accroissement insolite au cours d'une tumeur naturellement bénigne.

Par conséquent, dans la classe des tumeurs bénignes, la glycogenèse est un phénomène rare, exceptionnel pour ainsi dire ; dans la classe des épithéliomas, sarcomes et lymphadénomes, la glycogenèse est l'acte biologique le plus saillant, l'acte nécessaire, puisqu'il présente d'autant plus d'intensité que la marche des tumeurs est elle-même plus accusée.

Le coefficient glycogénique donnant la mesure exacte de la gravité d'un néoplasme, il est donc juste de baser le pronostic d'une tumeur sur son évaluation.

CHAPITRE VIII

Exceptions apparentes à la théorie de la glycogenèse dans les tumeurs.

On pourrait être étonné à l'examen de certaines tumeurs, de n'y trouver que peu ou pas de glycogène. L'explication en est facile à fournir, alors que les tumeurs volumineuses ayant évolué en quelques mois peuvent contenir dans leur masse une quantité énorme de glycogène. La tumeur peut être, et on l'apprend par le malade, stationnaire depuis plusieurs mois sinon davantage.

Dans les tumeurs plus âgées, il faut savoir choisir les fragments, car celles qui atteignent un grand volume ne se développent pas également dans toutes les directions.

La néoformation est alors assimilable aux tissus adultes vivant à l'état de repos et ne manifestant aucune suractivité nutritive.

Si l'on a pratiqué une ablation partielle de la tumeur dans un but diagnostique, les différentes parties d'un néoplasme peuvent être d'une richesse très variable en glycogène. Si le fragment extirpé renferme des tubes ou des globes qui contiennent peu de substance nutritive, il peut se faire que d'autres régions situées à quelque distance en contiennent une beaucoup plus forte proportion.

L'absence de glycogène n'est simplement qu'apparente dans les places où la tumeur en est dépourvue. Ces points

correspondent à des amas cellulaires immobilisés, depuis une époque plus ou moins lointaine, mais dans une autre région assez rapprochée parfois de la première, les éléments de la tumeur peuvent continuer à se développer et le glycogène être abondant.

Si l'on a des doutes sur la présence du glycogène dans une tumeur, il vaut mieux multiplier les examens. On devra chercher à la périphérie les points les plus translucides formant dans les organes des îlots d'une grande netteté. Les nodules épithéliaux ou sarcomateux à l'état de repos ont moins de transparence. Lorsqu'ils présentent l'aspect plâtreux, en même temps qu'un reflet jaunâtre, il y a toute probabilité pour que le glycogène fasse défaut.

On peut être amené de même à examiner les ganglions du territoire tributaire.

L'imbibition des parties les plus superficielles d'un néoplasme présentant des parties ulcérées ou en voie de nécrose par des liquides chargés de matières en putréfaction explique, comme nous l'avons dit, la disparition du glycogène sur une grande étendue. On retrouve dans ces cas le glycogène inclus dans les cellules dans les régions plus éloignées de la surface, à la limite même de la tumeur si elle est encore en activité.

Le centre dégénéré de certains néoplasmes profonds est de même parfois dépourvu de glycogène.

Enfin une maladie infectieuse locale ou générale peut également détruire sur place une grande partie des réserves glycogéniques d'une tumeur. Tels sont les cas où un érysipèle se développe par exemple sur un épithélioma cutané ulcéré.

CONCLUSION

De toutes les modifications physiologiques imprimées aux tumeurs par l'excès de leur développement, la glycogenèse est la plus évidente. Elle s'étend sur un champ plus vaste que les divers modes de multiplication cellulaire.

La glycogenèse précède la division cellulaire, elle survit à cette division, elle se maintient dans les éléments dont les besoins nutritifs augmentent sans que leur structure intime soit sensiblement modifiée. Elle est en somme l'expression d'une nutrition plus intense.

Le glycogène ne se rencontre pas dans les néoplasmes, à l'état de matière indifférente. Sa présence n'est pas le résultat d'une circonstance fortuite, son rôle est au contraire des plus actifs.

Le phénomène de la glycogenèse est intimement lié à la nutrition et au développement des néoplasmes. La faculté de fixer et d'emmagasiner le glycogène appartient aux cellules mêmes des tumeurs envahies, elle puise directement dans le sang ou les plasmas qui les baignent, les matériaux nécessaires à l'élaboration glycogénique.

La substance déposée constitue une sorte de réserve pour la nutrition et l'accroissement ultérieur.

On peut poser en règle que, si pour faire le diagnostic des différentes tumeurs, l'histologie pure donne des résultats aussi précis que la recherche du glycogène, les indications pronostiques sont aussi faciles à dégager par la réaction iodée, sur les tumeurs enlevées en totalité.

Dans les ablations partielles, si l'absence de glycogène ne prouve pas que la tumeur ait une évolution lente, sa présence possède en revanche une valeur pronostique réelle indiquant généralement une marche rapide.

La propriété de former et de fixer le glycogène, est d'autant plus marquée que le développement des tumeurs est plus énergique ; extrêmement accusée dans les cancers, les épithéliomas et les sarcomes à marche rapide, elle est à peine indiquée, elle fait même défaut dans les productions à développement très lent. Elle trouve en somme sa mesure exacte dans la puissance d'expansion et de prolifération des néoplasmes.

Le coefficient glycogénique d'une tumeur indique donc son degré de malignité.

La glycogenèse des tumeurs ne peut être comparée qu'à celle observée chez l'embryon aux différentes périodes du développement. Elle est toutefois beaucoup plus accusée, fait assez naturel, puisque les tissus normaux et les organes de l'embryon, se développeront d'après un plan harmonique préétabli, alors que les tumeurs représentent par l'excès même de leur développement des tissus anormaux n'obéissant à aucunes règles.

Vu :
Le Président de la Thèse,
RAYMOND.

Vu :
Le Doyen,
M. DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

Page

PRÉFACE 3

CHAPITRE I. — **Historique** 5

CHAPITRE II. — **Méthode de recherche** 9

§ 1. — Prélèvement et fixation 9
§ 2. — Coloration 14
§ 3. — Aspect des coupes 16

CHAPITRE III. — **La glycogenèse dans les différentes tumeurs** 18

§ 1. — Tumeurs épithéliales d'origine ectodermique . . . 18
§ 2. — Epithéliomas cylindriques 21
§ 3. — Tumeurs des glandes 23
§ 4. — Sarcomes 26
§ 5. — Tumeurs composées 31
§ 6. — Tumeurs bénignes 32
§ 7. — Propagation des tumeurs 33

CHAPITRE IV. — **Le glycogène dans les tissus qui avoisinent les tumeurs** 34

CHAPITRE V. 39

§ 1. — Remarques sur la glycogenèse dans les tumeurs . 39
§ 2. — Origine de la glycogenèse dans les tumeurs 41

CHAPITRE VI. — **Importance diagnostique de la glycogenèse** 43

CHAPITRE VII. — **Valeur pronostique de la glycogenèse dans les tumeurs** 47

CHAPITRE VIII. — **Exceptions apparentes à la théorie de la glycogenèse dans les tumeurs** 54

CONCLUSION 57

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).